

**Empirical Antibiotic Therapy Assessment of Patients diagnosed with Sepsis in
Intermediate Care Ward of Internal Medicine Department of Dr. Soetomo General
Hospital according to Gyssens Method**

Ronald Pratama Adiwinoto¹, Florentina Sustini², Hardiono³, Agung Dwi Wahyu Widodo⁴,
Boerhan Hidajat⁵, Usman Hadi⁶

¹Student of Master Program of Tropical Medicine, Airlangga University School of Medicine, Surabaya.

²Section of Epidemiology, Department of Public Health and Preventive Medicine, Airlangga University School of Medicine, Surabaya.

³Critical Care Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya.

⁴Department of Microbiology Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya.

⁴Head of Master Program of Immunology Department, Airlangga University School of Medicine, Surabaya.

⁵Professor of Clinic, Infection Prevention and Control, Department of Pediatric, Dr. Soetomo General Hospital Surabaya.

⁶Professor of Clinic, Section of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Internal Medicine, Dr. Soetomo General Hospital Surabaya.

Corresponding author: dr.ronaldpratama@gmail.com

ABSTRACT

Rational empirical antimicrobial therapy is an important component of sepsis patient management. This study aimed to assess the rationality of empirical antimicrobial therapy in patients diagnosed with sepsis admitted in intermediate care ward of internal medicine department (RPI) of Dr. Soetomo General Hospital from January 2016 to July 2017. Medical records of 91 patients diagnosed with sepsis were collected and studied retrospectively in period from July 2017 to November 2017. 91 (85.05%) medical records from 107 sepsis patients were evaluated. Cultures and antimicrobial sensitivity tests were carried out in 21 (23.07%) patients. 14 patients yielded positive culture results, 9 of which were MDRO positive with ESBL as resistant marker. Empirical antibiotic therapies for these patients were reviewed according to Gyssens method.

73 (80.2%) of 91 patients were deemed receiving appropriate empirical antibiotic therapies. Ceftriaxone IV injection as monotherapy or combination therapy were the most common empirical antibiotic therapies (82 in 91 patients, 90.1%), despite local microbiologic flora and antibiogram show most pathogens were resistant to ceftriaxone. Mortality rate in this study was high, 92.3% (84 patients died) despite rational empirical antibiotic therapies were high. This study concluded that empirical antibiotic therapies in sepsis patients according to guidelines adopted in Soetomo General Hospital, albeit deemed rational, was no longer appropriate according to local antibiogram issued by microbiological department of Soetomo General Hospital.

Keywords: *Empirical Antibiotics Therapy, Gyssens criteria, Intermediate Care Ward, Sepsis, Septic Shock.*

PENDAHULUAN

Pemberian terapi antibiotik empiris yang rasional dengan segera tanpa menunda dalam tatalaksana kasus infeksi terbukti menurunkan morbiditas dan menyelamatkan banyak nyawa, dengan contoh terkini yaitu pemberian terapi antibiotik sesegera mungkin dalam manajemen sepsis (Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, dkk.. 2012). Meskipun demikian, sekitar 20-50% persepsian antibiotik di unit perawatan akut di Amerika Serikat tidak tepat atau tidak rasional (Davey P, Brown E, Charani E, et al, 2013). Seperti halnya pengobatan lainnya, pengobatan dengan antibiotik berpotensi menimbulkan reaksi simpang yang serius. Khusus untuk penggunaan antibiotik yang tidak tepat, dapat meningkatkan timbulnya mikroorganisme resisten (bahkan multiresisten) terhadap antibiotik. *The Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) memperkirakan lebih dari 2 juta pasien terinfeksi mikroorganisme yang resisten antibiotik, dengan dampak yang ditimbulkan yaitu sekitar 23.000 mortalitas setiap tahunnya (CDC, 2013).

Data rasionalitas pemakaian antibiotik di Indonesia umumnya memang masih terbatas. Penelitian tim AMRIN (*AntiMicrobial Resistance in Indonesia*) Study di dua rumah sakit pendidikan di Indonesia, RSUD Dr Soetomo, Surabaya dan RSUP Dr Kariadi, Semarang, mendapatkan hanya 21% persepsian antibiotik yang tergolong rasional (Hadi dkk., 2008). Sejumlah mikroorganisme patogen yang diteliti di Indonesia diketahui telah resisten terhadap antibiotik (Lestari dkk., 2007). Kekerapan pemakaian antibiotik yang tidak tepat merupakan isu besar dalam kesehatan masyarakat dan keamanan pasien. Pemberian terapi antibiotik yang tidak tepat dapat menimbulkan berbagai masalah, diantaranya pengobatan menjadi lebih mahal, efek samping, resistensi dan timbulnya kejadian superinfeksi yang sulit diobati.

Gyssens (2005) mengembangkan penelitian rasionalitas pemberian terapi antibiotik secara kualitatif untuk menilai ketepatan pemberian terapi antibiotik, berdasarkan pengelompokan kategori 0–6 yang didasarkan atas ketepatan indikasi, ketepatan pemilihan berdasarkan efektivitas, toksisitas, harga dan spektrum, lama pemberian, dosis, interval, rute dan waktu pemberian. Metode Gyssens merupakan suatu alat untuk mengevaluasi kualitas pemberian terapi antibiotik yang telah digunakan secara luas di berbagai negara.

Sepsis (*The 3rd National Consensus of Sepsis* (Sepsis-3), 2016) didefinisikan sebagai disregulasi respons inflamasi *host* terhadap kejadian infeksi. Konsekuensi klinis sepsis adalah disfungsi multi organ. Disfungsi multi organ untuk operasionalisasi klinis didefinisikan

sebagai kenaikan nilai *Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment* sebesar 2 poin atau lebih, yang berkaitan dengan angka mortalitas di rumah sakit lebih besar dari 10%. Syok Septik didefinisikan sebagai pasien sepsis dengan hipotensi persisten yang memerlukan vasopressor untuk mempertahankan MAP > 65 mmHg DAN kadar serum laktat > 2 mmol/L (18mg/dL) walaupun telah dilakukan resusitasi cairan adekuat.

Salah satu komponen penting dalam penatalaksanaan kasus sepsis dan syok septik adalah pemberian antibiotik. Terapi antibiotik termasuk komponen penting dalam manajemen sepsis, dengan pemberian terapi antibiotik empiris berspektrum luas di awal terapi (Davey dkk, 2013). Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pemberian antibiotik cepat dan sesuai (minimal satu agen terbukti efektif terhadap mikroorganisme patogen dibuktikan dari hasil kultur dan uji kepekaan) berhasil menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien dengan sepsis (Diaz-Martin dkk, 2012). Kegagalan pemberian terapi antibiotik empiris intravena yang tepat berkaitan dengan peningkatan angka kegagalan terapi dan angka mortalitas, sehingga pemberian terapi antibiotik empiris yang rasional harus menjadi prioritas di samping upaya memperoleh akses vascular, terapi resusitasi cairan agresif dan pengambilan kultur (Dellinger dkk, 2012).

Ruang perawatan intermediet (RPI) adalah suatu bagian dari SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr Soetomo dengan staf dan perlengkapan yang ditujukan untuk observasi, perawatan dan terapi pasien kritis. RPI ini merupakan unit '*step down*' dari unit gawat darurat di mana pasien dengan penyakit kritis distabilkan kondisinya sebelum dapat dilakukan perawatan di bangsal. RPI juga berfungsi sebagai '*high care unit*' pada kelompok pasien dari bangsal rawat inap medik lainnya yang memerlukan perawatan dan pemantauan ketat khususnya terhadap instabilitas hemodinamik. Karakteristik pasien yang dirawat di RPI umumnya dengan kondisi hemodinamik tidak stabil, seperti pada kasus sepsis dan syok septik.

Penelitian ini bertujuan untuk menilai rasionalitas pemberian terapi antibiotik empiris menurut metode Gyssens pada pasien dengan diagnosis sepsis di RPI RSUD Dr. Soetomo. Lokasi penelitian dipilih di RSUD Dr Soetomo karena merupakan rumah sakit pusat rujukan nasional di wilayah Indonesia bagian timur, dan diharapkan dapat menjadi masukan bagi rumah sakit untuk meningkatkan penggunaan antibiotik pada pasien secara lebih rasional dan bijak khususnya dalam penanganan penderita sepsis.

BAHAN DAN METODE

Desain studi penelitian dilakukan dengan metode retrospektif. Kelaikan etik diperoleh dari komite etik penelitian kesehatan RSUD Dr Soetomo, nomer surat: 414/Panke.KKE/VI/2017. Data diambil dari rekam medik pasien sepsis yang mendapat terapi antibiotik yang dirawat di Ruang Perawatan Intermediet (RPI) SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo. Selain itu juga dilakukan penelusuran data hasil pemeriksaan mikrobiologis di instalasi mikrobiologi klinik. *Sampling* dilakukan secara *consecutive sampling* terhadap semua pasien sepsis dewasa dirawat inap di RPI periode Januari 2016 hingga Juli 2017. Evaluasi secara kualitatif dilakukan untuk melihat ketepatan pemberian antibiotik empiris menurut metode Gyssens yaitu:

- 0 : pemberian terapi antibiotik tepat (rasional)
- I : tidak rasional karena *timing* yang tidak tepat
- Ila : tidak rasional karena dosis yang tidak tepat
- Ilb : tidak rasional karena interval dosis yang tidak tepat
- Ilc : tidak rasional karena rute pemberian yang salah
- IIla : tidak rasional karena pemberian antibiotik lama
- IIlb : tidak rasional karena pemberian antibiotik terlalu singkat
- IVa : tidak rasional karena ada antibiotik lain yang lebih efektif
- IVb : tidak rasional karena ada antibiotik lain yang kurang toksik
- IVc : tidak rasional karena ada antibiotik lain yang lebih murah
- IVd : tidak rasional karena ada antibiotik lain yang spektrumnya lebih sempit
- V : tidak rasional karena tidak ada indikasi pemberian terapi antibiotik
- VI : data tidak lengkap atau tidak dapat dievaluasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik pasien karakteristik pasien dievaluasi berdasarkan umur, jenis kelamin, asal ruangan saat awal MRS(Masuk Rumah Sakit), status rujukan, sumber pembiayaan kesehatan, dan durasi rawat inap di RPI.

Tabel 1 Karakteristik Pasien

Demografi Pasien	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Umur		
19-40	7	7.7
41-55	32	35.2
>56	52	57.1
Jenis Kelamin		
Laki-laki	41	45.1
Perempuan	50	54.9
Asal Ruangan saat awal MRS		
IGD	86	94.5
Non IGD ¹	5	5.5
Status Rujukan		
Rujukan (dari luar RSUD Dr Soetomo)	47	51.6
Non Rujukan	44	48.4
Sumber Pembiayaan		
Umum	8	8.8
Penjamin dari Institusi BPJS PBI ²	35	38.5
BPJS NonPBI ³	38	41.7
Non BPJS	8	8.8
Tidak jelas ⁴	2	2.2
Durasi Rawat Inap		
1-3 hari	57	62.6
4-7 hari	26	28.6
>7 hari	8	8.8

Keterangan:

¹5 pasien berasal dari masing-masing: IRNA(Instalasi Rawat Inap) Paru, Bedah, Jantung, Saraf, dan Tropik wanita.

²PBI (Penerima Bantuan Iuran) meliputi jamkesmas (jaminan kesehatan masyarakat) dan jamkesda (jaminan kesehatan daerah)

³Non PBI: PPU (Pekerja Penerima Upah) dan peserta BPJS mandiri

⁴ Tidak dapat dikonfirmasi dari catatan rekam medik

Sumber infeksi Pasien sepsis di RPI dikelompokkan menurut sumber infeksi (sepsis source), terbagi menjadi 3 (tiga) kelompok yaitu: Kelompok pasien sepsis yang sumber infeksi diketahui, kelompok pasien sepsis yang sumber infeksi tidak diketahui, dan kelompok pasien tanpa indikasi antibiotik. Penjelasan selengkapnya dapat dilihat pada tabel 2 berikut.

Tabel 2 Sumber Infeksi

Sumber Infeksi	Pasien	%
SUMBER INFEKSI DIKETAHUI		
INFEKSI SALURAN PERNAPASAN		
<i>Community Acquired Pneumonia</i>	12	13.2
<i>HealthCare Associated Pneumonia</i>	8	8.8
Sinusitis	1	1.1
	21	23.1
INFEKSI KULIT/ADNEKSA		
Luka Kronis terinfeksi ^a	13	14.3
Abses skrotum	1	1.1
Selulitis ^b	5	5.5
	19	20.9
INFEKSI GASTROINTESTINAL		
Peritonitis Bakterial Spontan(terkait sirosis)	7	7.7
Perdarahan gastrointestinal ^c	8	8.7
Cholangitis akut	1	1.1
Ileus Paralitik	2	2.2
	18	19.7
INFEKSI TRAKTUS URINARIUS		
Infeksi Saluran Kemih ^d	12	13.2
Urosepsis ^e	7	7.7
	19	20.9
SUSPEK HAI (<i>Healthcare/Hospital Associated Infection</i>)		
Phlebitis (pasien alih rawat dari bangsal tropik wanita)	1	1.1
SUMBER INFEKSI TIDAK DIKETAHUI^f		
	6	6.6
TAK ADA INDIKASI ANTIBIOTIK		
Infeksi Viral ^g	1	1.1
Syok Hipovolemik	3	3.3
Syok Kardiogenik	3	3.3
TOTAL	91	100.0

Keterangan:

^aUlkus Diabetikum, Gangrene
Pedis, Decubitus, dll^b Selulitis orbita, antebrachii,
cruris, pedis^c SRMD, gastritis erosiva,
terkait sirosis^d Batu Saluran Kemih, Ca
Cerviks, Ca Buli^e dibuktikan dengan Kultur
Urine +, terbanyak E coli
ESBL+^f Hepatitis Viral Akut^gPenyebab infeksi tidak
diketahui bahkan hingga pasien**Profil Pemberian terapi Antibiotik Empiris pada Pasien Sepsis di RPI**

Penelitian ini ditemukan sembilan jenis terapi antibiotik empiris, yaitu 1 terapi antibiotik empiris monoterapi dan 8 jenis terapi antibiotik empiris kombinasi. 86 pasien (94.5%) mendapatkan injeksi intravena sefalosporin generasi ketiga sebagai salah satu komponen terapi antibiotik empiris, dengan penggunaan terbanyak yaitu injeksi intravena seftriakson 2x1 gram sebagai monoterapi maupun kombinasi. Injeksi intravena sefalosporin monoterapi sebagai terapi empiris diberikan pada 39 pasien. Penggunaan antibiotik sefalosporin generasi ketiga lainnya sebagai monoterapi empiris adalah injeksi intravena sefotaksim 3x1 gram

pada 2 pasien. Klinisi cenderung mengkombinasi injeksi seftriakson dengan injeksi intravena metronidazole 3x500 mg pada pasien dengan sumber infeksi gastrointestinal (seperti pada pasien sirosis dan ileus paralitik) dan pasien dengan sumber infeksi luka kronis antara lain ulkus dan gangrene (kelompok pasien dengan riwayat DM). Kombinasi injeksi seftriakson dengan injeksi kuinolon (Levofloksasin 1x750 mg tiap 48 jam) terbanyak diberikan pada pasien dengan pneumonia komunitas (12 pasien). Kombinasi antibiotik empiris ini dipilih berdasarkan rekomendasi pedoman penatalaksanaan klinis setempat di departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo.

Tabel 3 Kombinasi Terapi Antibiotik dan Luaran Pasien

Jenis Antibiotik Kombinasi	Jumlah Pasien	Rasionalitas Terapi Antibiotik Empiris menurut metode <i>Gyssens</i>		Luaran	%
		<i>Appropriate</i> (Kategori 0)	<i>Inappropriate</i> (Kategori I-VI)		
Sefalosporin IV monoterapi	41 pasien ¹	36 pasien	5 pasien (2 pasien Tak ada indikasi AB/ Kategori V)	41 pasien meninggal.	45.1
Sefalosporin IV + Sefalosporin per oral.	1 pasien ²		1 pasien	Hidup. Pulang Paksa di akhir perawatan.	1.1
Sefalosporin IV + Sefalosporin IV generasi berbeda + Sefalosporin per oral.	1 pasien ³		1 pasien	Hidup. Pasien KRS dilanjutkan rawat jalan.	1.1
Sefalosporin IV + Metronidazole IV	19 pasien ⁴	18 pasien	1 pasien (Tak ada indikasi AB/ Kategori V)	17 pasien Meninggal 2 pasien Hidup.	20.8
Sefalosporin IV + Kuinolon IV	14 pasien ⁵	10 pasien	4 pasien (4 pasien tak ada indikasi AB/ Kategori V)	11 pasien meninggal, 3 pasien Membaik KRS Hidup.	15.4
Sefalosporin IV + Kuinolon IV + Metronidazole IV	6 pasien ⁶	6 pasien		6 pasien meninggal	6.6
Sefalosporin IV + Kuinolon IV + Karbapenem IV	4 pasien ⁷	3 pasien	1 pasien (ada pilihan AB lain yg lebih efektif selain sefalosporin dan	4 pasien meninggal	4.4

kuinolon)				
Kuinolon IV+ Karbapenem IV	3 pasien ⁸	3 pasien	3 pasien meninggal	3.3
Kuinolon IV+Metronidazole IV	2 pasien ⁹	2 pasien	2 pasien meninggal	2.2
		78 pasien	7 pasien hidup	7.7
		Kategori	84 pasien	92.3
		Terapi Ab empiris rasional	Kategori Terapi Ab empiris tidak rasional	
			Total	100.0

Keterangan:

¹ Seftriakson injeksi IV 2x1 g (39 pasien); Sefotaksim injeksi IV 3x1 g (2 pasien)

² Seftriakson injeksi IV 2x1 g + Sefiksim Per oral 2x100 mg

³ Seftriakson injeksi IV 2x1 g + Sefotaksim injeksi IV 3x1 g + Sefiksim peroral 2x 200 mg

⁴ Seftriakson injeksi IV 2x1 g + Metronidazole injeksi IV 3x500 mg (19 pasien)

⁵ Seftriakson injeksi IV 2x1 g (14pasien); Levofloksasin injeksi IV 1x750 mg q48 jam (12pasien); Siprofloksasin injeksi IV 2x400 mg (2 pasien)

Satu pasien mendapatkan injeksi Seftazidim 3x1 g, dikombinasi dengan Levofloksasin injeksi IV 1x750 mg q48 jam.

⁶ Seftriakson injeksi IV 2x1 g + Levofloksasin injeksi IV 1x750 mg q48 jam + Metronidazole Injeksi IV 3x500 mg (6 pasien)

⁷ Seftriakson injeksi IV 2x1 g (4 pasien) + Levofloksasin injeksi IV 1x750 mg q48 jam

(4 pasien); Meropenem injeksi IV 3x500 mg (3 pasien); Meropenem injeksi IV 3x1 g (1 pasien)

⁸ Levofloksasin injeksi IV 1x750 mg q48 jam (3 pasien) + Meropenem injeksi IV 3x500 mg

(3 pasien),

Satu pasien ditambah dengan injeksi seftazidim 3x1 g.

⁹ Levofloksasin injeksi IV 1x750 mg q48 jam (2 pasien) + Metronidazole injeksi IV 3x500 mg (2 pasien)

Peta Bakteri dan Pola Sensitivitas Antimikroba Instalasi Rawat Inap RSUD Dr Soetomo Ilmu Penyakit Dalam Periode Januari - Desember 2016

Peta bakteri dan pola sensitivitas antimikroba instalasi rawat inap departemen ilmu penyakit dalam RSUD Dr Soetomo periode Januari – Desember 2016 adalah (**Lampiran 1**):

1. Isolat bakteri gram positif total sebanyak 494, terbanyak ditemukan di spesimen darah (254 dari 494) dan urin (162 dari 494) dengan 3 isolat terbanyak yaitu:

Enterococcus faecalis (133 dari 494, 26.92%), 115 isolat positif spesimen urin.

Staphylococcus aureus (99 dari 494, 20.04%), 45 isolat positif spesimen darah, 34 isolat positif spesimen pus.

Staphylococcus hominis (85 dari 494, 17.21%), 79 isolat positif spesimen darah.

Antibiotik empiris yang **direkomendasikan** dari temuan kumulatif uji sensitivitas antimikroba untuk bakteri gram positif adalah:

Clindamycin, Daptomycin, Linezolid, Moxifloxacin, Rifampycin, dan Vancomycin (uji sensitivitas pada 3 atau lebih isolat bakteri gram positif di atas 50%, dengan rentang 60-97 %).

Antibiotik empiris yang sebaiknya **dihindari** antara lain:

Penicillin G, Cotrimoxazole, Erythromycin dan Levofloxacin.

Hal ini disebabkan karena sensitivitas yang rendah dan bahkan beberapa isolat bakteri gram positif sudah resisten.

2. Isolat bakteri gram negatif total sebanyak 1343, terbanyak ditemukan di urin (619 dari 1343) dan sputum (193 dari 1343) dengan 3 isolat terbanyak yaitu:

Escherichia coli (506 dari 1343), terbanyak di spesimen urin (331 dari 506)

Klebsiella pneumoniae (232 dari 1343), terbanyak di spesimen sputum (105 dari 232) dan urin (87 dari 232)

Acinetobacter baumannii (185 dari 1343), terbanyak di spesimen sputum (99 dari 185) dan urin (49 dari 185).

Antibiotik empiris yang **direkomendasikan** dari temuan kumulatif uji sensitivitas antimikroba untuk bakteri gram negatif adalah:

Amikacin, Ceftazidim, Gentamycin, Meropenem, Imipenem, Ertapenem dan Piperacillin Tazobactam (uji sensitivitas pada 3 atau lebih isolat bakteri gram positif di atas 50%, dengan rentang 53-100 %).

Antibiotik empiris yang sebaiknya **dihindari** antara lain:

Amoxycillin, Ampicillin, Aztreonam, Ceftriaxone, Cefotaxime, Cephazoline, Cefepim, Tetracycline. Hal ini disebabkan karena sensitivitas yang rendah dan bahkan beberapa isolat bakteri gram positif sudah resisten.

3. Isolat MDRO terbanyak di RPI Ilmu Penyakit Dalam adalah:

Escherichia coli dengan marker resistensi ESBL (58 dari 68 isolat + ESBL).

Klebsiella pneumonia dengan marker resistensi ESBL (20 dari 31 isolat + ESBL)

Staphylococcus aureus dengan marker resistensi MRSA (2 dari 6 isolat + MRSA).

Kesesuaian Pemberian Terapi Antibiotik Empiris dengan Pedoman Penatalaksanaan Klinis Setempat di SMF Ilmu Penyakit Dalam

Pemberian terapi antibiotik empiris seluruhnya sesuai dengan pedoman penatalaksanaan klinis setempat atau formularium rumah sakit, yang menyatakan bahwa antibiotik injeksi

intravena sefalosporin golongan ketiga dapat dipilih sebagai terapi antibiotik empiris pada pasien dengan diagnosis sepsis.

References

- Anggriani Y, Banun A, Erliana, 2012. *Evaluation of Antibiotic Usage in HCU and ICU Wards in "Dharmais" Cancer Hospital February to March 2012*. Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia, September 2013, Vol. 11, No. 2 Hlm. 182-190.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2013. *Antibiotic resistance threats in the United States*,. Atlanta, GA: CDC; 2013.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2014. *Core Components of Antimicrobial Stewardship Programs*. Atlanta, GA: CDC; 2014.
- Davey P, Brown E, Charani E, et al, 2013. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013; 4 : CD00354.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Dkk. 2012. *Surviving Sepsis Campaign*. <https://survivingsepsiscampaign.org>
- Díaz-Martín,A, Martínez-González ML, Ferrer R,Ortiz-Leyba C, Piacentini E, 2012. *Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality*. J. Critical Care, Volume 16, November 2012.
- Gyssens, IC. Gould, I.M., Van der Meer, 2005. *Audit for Monitoring the Quality of Antimicrobial Prscription*, Policies: Theory and Practice, Kluwer Academic Publishers, New York, h.197-226.
- Gyssens, I.C., Van den Broek PJ, Kullberg BJ, Hekster YA, Van der Meer JMW., 1992. *Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1992, Nov; 30(5):724-727.
- Gyssens IC, Van den Broek PJ, Kullberg BJ, Hekster YA, Van der Meer JMW., 2001. *Quality of Antimicrobial Drug Prescription inHospital*, Clinical Microbiology Infection, Volume 7, Supplement 6, Desember 2001.
- Hadi U, 2009. *Antibiotic usage and antimicrobial resistance in Indonesia*. Folia Medica Indonesiana Vol. 42 No. 3 July-September 2006: 183-195.
- Hadi, U., Duerink DO, Lestari ES, Nagelkerke NJ, Keuter M, Suwandojo E, 2008. *Audit of antibiotic prescribing in two governmental teaching hospitals inIndonesia*, Clinical Microbiology and Infectious Disease Journal, Volume 14, halaman 698–707, 2008.
- Lestari, ES, Severin JA, Filius PMG, Kuntaman K, Duering DO, Hadi U, et al, 2007. *Antimicrobial resistance among commensal isolats of Escherichia coli and Staphylococcus aureus in the Indonesian population inside and outside hospitals*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Jan; 27(1):45-51. Epub 2007 Oct 13.
- Sepsis Task Force, 2016. *The 3rd National Consensus of Sepsis*. Diunduh dari: <http://preview.thenewsmarket.com/Previews/JOUR/DocumentAssets/422334.pdf> pada 7 Maret 2017.
- Trisnadewi IGA, Suharjono, Hardiono, Widodo ADW, 2012. *Analysis of Antibiotic Usage in Patients with Bacteremia In The ICU Unit of Dr. Soetomo Hospital, Surabaya*. Folia Medica Indonesiana Vol. 50 No. 4 October - December 2014: 254-261.